Lane Medical Library

Ueber Ehrlichs Diazoreaction.

Ein Beitrag zur Chemie des Urins.

Inaugural-Dissertation,

welche

zur Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin und Chirurgie

mit Zustimmung

der medicinischen Facultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

am 12. August 1884,

Mittags 11 Uhr,

nebst den angefügten Thesen öffentlich vertheidigen wird

Heinrich Spiethoff

aus **Arnsberg.**

Opponenten:

Cand. med. Hans Senftleben.
Cand. med. Rudolf Lorenz.
Cand. med. Ernst Kunitz.

Buchdruckerei von C. A. Ohle, Neunkirchen.

Seinen

liebenden Eltern

der Verfasser.

I.
Einleitung.

Bei der grossen Wichtigkeit, welche eine genauere Kenntniss der im Harn enthaltenen normalen sowie pathologischen Ausscheidungsstoffe hat, muss es als ein besonders günstiges Zeichen angesehen werden, dass die Ehrlich'sche Sulfodiazobenzol-Reaction sofort das lebhafteste Interesse der Fachgenossen erregt hat. Ehrlich hat zuerst, gestützt auf seine Erfahrungen aus dem Studium der Farbenchemie, die ausserordentlich empfindlichen Diazokörper als Reagens auf chemisch noch unbekannte Bestandtheile pathologischer Urine in Anwendung gebracht.

Die Diazoverbindungen, welche durch Einwirkung der salpetrigen Säure auf die primären Amine der aromatischen Reihe z. B. des Anilin entstehen, sind, wie bekannt, befähigt, sich mit einer fast unabsehbaren Reihe von Körpern, z. B den primären, secundären und tertiären Mono- und Diamine der aromatischen Reihe, den Mono-, Di- und Polyphanolen u. s. w. ohne weiteres zu Farbstoffen zu paaren. Diese Farbenreaction beruht darauf, „dass die Diazogruppe —N=N—, welche in ihren Salzen, z. B. beim salpetersauren Diazobenzol, einerseits mit dem Säurerest, andererseits mit dem C des Benzolkerns in Verbindung steht, direct unter Freiwerden der betreffenden Säure (Salpetersäure &c.) an den zweiten Benzolkern herantritt. Es entstehen hierbei Verbindungen (Azoverbindungen), in denen die beiden Benzolkerne durch die —N=N—-Gruppe zusammengekuppelt erscheinen.“

Auf Grund der Versuche von Griess hat Ehrlich die Sulfanilsäure, das Paramidosulfobenzol, das durch „Einwirkung von Schwefelsäure auf Anilin entsteht, in Anwendung gebracht und mit ihm in der That die weitaus besten Resultate erhalten.

Das Ehrlich'sche Reagens wird neuerdings dargestellt, indem Sulfanilsäure im Ueberschuss in einem Liter H_2O gelösst, mit 50 ccm Salzsäure angesäuert und dieser Flüssigkeitsmenge 20 ccm einer $^1/_2$-procentigen Natriumnitrit-Lösung hinzugefügt wird.

Dieses Reagens wird folgendermassen angewandt. Das Reagensgläschen wird bis zu einem Drittel mit dem zu untersuchenden Urin gefüllt, und das gleiche Quantum Reagens hinzugefügt. Darauf wird die Mischung mit Ammoniak übersättigt und die Probe 12—24 Stunden stehen gelassen. Hierbei treten in gewissen Fällen characteristische Färbungen auf, welche man als primäre, d. h. gleich nach Hinzufügen des Reagens, als secundäre, d. h. nach der Alkalisierung, und in tertiäre, d. h. nach längerem Stehen hervortretende, auseinanderzuhalten hat.

In seiner ersten Veröffentlichung*) über diese neue Harnprobe hat Ehrlich erwiesen, dass sein Reagens normalem Urin gegenüber characteristische Färbungen nicht gibt (mit Ausnahme des Falles, wenn der Urin Gallenfarbstoffe enthält). „Wenn auch zumeist bei der ursprünglichen Vermischung eine leichte primäre Vergilbung statt hat, die sich manchmal nach Zufügung von Ammoniak in eine (secundäre) Orangefärbung umändert, so ist doch die hierbei auftretende Intensität der Färbungen eine zu geringe, um ernstlich in Betracht gezogen zu werden. Lässt man nun eine solche Normalprobe längere Zeit stehen, so bilden die durch das Alcali niedergeschlagenen Erdsalze eine bald mehr, bald weniger dicke Schicht, die eine ausgeprägte Eigenfarbe zumeist nicht besitzt. Nicht selten constatiert man, dass die obersten Schichten eines derartigen Niederschlages eine rothe Verfärbung aufweisen, welche wir entsprechend unserm Schema als tertiäre bezeichnen müssen und deren Intensität vom blassen Hellroth bis zur Ziegelfarbe wechseln kann. Es ist diese Erscheinung wohl durch die Anwesenheit geringer Mengen aromatischer Oxysäuren (z. B. der Paraoxyphenylessigsäure) bedingt, da diese mit dem Sulfodiazobenzol sich zu rothen Azokörpern paaren, welche den letzt ausfallenden Partien des Niederschlages anhaften.“

*) Ueber eine neue Urinprobe. Charite. Annalen. VIII. Jahrgang.

Anders sind die Färbungen bei gewissen pathologischen Urinen. Hier tritt beim Zusatz von Ammoniak, also secundär, je nach der Menge des bedingenden (noch unbekannten) Körpers eine ausdrückliche Rothfärbung (bis zur intensiven Scharlach- und Carmindinte) ein, welche auch dem Schaum diesen characteristischen Ton mittheilt. Im Sediment geht dieser rothe Körper in einen unlöslichen grünen über, welcher sich an die letzt ausfallenden Niederschläge ansetzt. Derselbe bildet in den obersten Schichten des Sediments eine bald mehr, bald weniger breite Zone, deren Farbe bald rein billardgrün, bald auch, wenn zu gleicher Zeit der oben erwähnte von Oxysäuren herrührende rothe Niederschlag vorhanden, von violetter Farbe ist.

Ehrlich fand diese Reaction, die er je nach der Farbe der Rötung als überstarke (≡), starke (=), mässige (+) und schwache ($+_{\mu}$) auseinander hält, nur bei krankhaften Zuständen derart, dass sie auf eine tiefergreifende Störung des Organismus hindeutet. Auf ein näheres Eingehen auf die diagnostische und prognostische Bedeutung der Reaction glaube ich hier verzichten und mich mit einem Hinweise auf die diesbezüglichen Dissertationen von Fischer,*) Brecht**) und Lövinson***) begnügen zu können.

Ein besonderes Interesse bietet, um hier nur einen Punct zu berühren, die Reaction für die Erkennung und die Prognose des Abdominaltyphus. Es tritt bei diesem die R in den normalen Fällen regelmässig auf, dass man, wenn eine schwere Erkrankung von typhösem habitus ohne Reaction vorliegt, stets an das Vorhandensein einer andern Erkrankung als Typh. abd. denken muss. Es pflegt weiterhin im Abdominaltyphus die R einen regelmässigen Gang einzuhalten; ähnlich dem Fieber steigt die R allmälig an, erreicht ihr Maximum, hält sich auf demselben und fällt dann wiederum binnen 1—4 Tagen auf O. Gewöhnlich fällt das Nachlassen der Reaction mit dem Beginnen des II. Stadiums des Typhus,

*) B. Fischer, Die Diazoreaction bei Pneumonie, Morbillen und Typh. exanth. Inaug.-Diss., Berlin 1883.

**) M. Brecht, die diagnostische Bedeutung der Diazoreaction. Inaug.-Diss., Berlin 1883.

***) E. Lövinson, Ueber die Ehrlich'sche Diazo-Reaktion, insbesondere bei Lungenphthise. Inaugural-Dissertation, Berlin 1883.

dem der remittierenden Temperatur zusammen, und hat man, falls man nur den Gang der R und ihre Intensität Tag für Tag und regelmässig verfolgt, häufig genug Gelegenheit, sich davon zu überzeugen, wie der Nachlass der R schon 1, 2, ja 4 Tage dem Eintreten des II. Stadiums vorangeht. So gelingt es nicht selten, noch auf der vollen Fieberhöhe trotz der unveränderten Symtomenbilder allein aus dem Abblassen der R den Beginn der Besserung oft bis eine halbe Woche vorauszusagen.

Ob wir es hier — wie wohl vermutet werden darf — mit einem Producte des Stoffwechsels von Bacterien zu thun haben, oder mit dem Ausdrucke eines pathologischen Gewerbezerfalles, so viel darf immer behauptet werden: es handelt sich um einen Stoff, der im normalen Urin nicht vorhanden ist. Wer dies leugnet, dem muss jede — auch die äusserlichste — Kenntniss der Reaction abgesprochen werden.

Von denjenigen Autoren, welche sich mit Ehrlich's Reaction bekannt gemacht und beschäftigt haben, sind es denn auch Escherich,*) I. Assistent der med. Abtheilung des Juliusspitals zu Würzburg und Georgiewsky,**) Assistent der therapeutischen Klinik des Prof. von Mering in Kijew zu ähnlichen Resultaten gekommen. Ersterer pflichtet den Angaben Ehrlich's in den hauptsächlichsten Punkten bei, bezweifelt nur die hohe prognostische und diagnostische Bedeutung der Reaction, während des Letzteren Resultate den Ehrlich'schen „sehr nahe" kommen. Allerdings ist hier zu bemerken, dass Escherich die Reaction nur während kurzer Zeit und an einem eintönigen für Differentialdiagnosen nicht geeigneten Material anstellte. Selbstverständlich sind ja bei dem rohen Stande der modernen Diagnostik Fälle, in denen gerade ein neues Symptom, wie die Harnprobe, von ausschlaggebender Bedeutung, seltene Vorkommnisse und kann es nicht überraschen, wenn man einem solchen nicht gerade im Anfang seiner Studien begegnet.

Anders verhalten sich Penzoldt und Petri. Ungeachtet Penzoldt,***) wie hier gleich erwähnt sein mag, der Ehrlich'schen Reaction seine Zuckerprobe verdankt, stellt er sich

*) Deutsche Medicinische Wochenschrift Nr. 48. 1883.
**) Deutsche Medicinische Wochenschrift Nr. 45. 1883.
***) Klinische Wochenschrift NNr. 14 und 49. 1883.

den Beobachtungen Ehrlich's in einer geradezu feindlichen Weise gegenüber. Nachdem er in seiner ersten Veröffentlichung behauptet hatte, dass gerade bei ganz gesunden Leuten die Reaction fast constant vorhanden sei, und er ihr also jeden diagnostischen Werth absprechen müsste, hat er neuerdings nach den Publikationen von Ehrlich, Escherisch und Georgiewsky diesen absolut negativen Standpunkt aufgeben müssen, allerdings nicht ohne, wie der fliehende Parther, den Versuch zu machen, nach Kräften die Reaction herabzumindern. Einem grossen Teil seiner Bemäkelungen hat jüngst Ehrlich geantwortet und werde ich hier nur einen Einwand besprechen, nämlich den, dass Grünfärbung des Niederschlags entgegen den Behauptungen Ehrlich's nur bei $^1/_5$ der Reactionsurine eingetreten sei. Weiterhin habe ich einen andern gewichtigen Einwand, der von Petri herrührt, einer selbständigen und unbefangenen Nachprüfung unterzogen, nämlich den, dass das normale Reagens zu schwach sei und dass es Urine gebe, die erst mit weit stärkeren Diazolösungen Rothfärbung und grünen Niederschlag ergeben.

II.

Zur Entscheidung der Frage, ob zum Zustandekommen der Reaction und des grünen Niederschlages stärkere Lösungen nothwendig, oder vortheilhaft, oder schädlich,

habe ich eine Reihe von Versuchen in der Weise angestellt, dass ich denselben Urin successive mit verschieden starken sauren Sulfodiazobenzollösungen prüfte. Ich verwandte zunächst normales Reagens (0,1 Nitrit im Ltr.), dann 10faches (1,0 im Ltr.) und 20faches (2,0 im Ltr.). Häufig habe ich auch 3- und 5faches in Anwendung gezogen. In der folgenden Tabelle gebe ich der Raumersparniss wegen nur die mit 1- und 20fachem Reagens angestellten Versuche, da die mit 10fachem, als in der Mitte stehend und nichts neues bietend, füglich ausgelassen werden konnten. Die Tabelle betrifft 67 Personen, theils Reconvalescenten, theils solche, welche an Krankheiten, die ohne R verlaufen, litten. In der ersten Rubrik sind die Versuche mit dem einfachen, in der zweiten diejenigen mit dem 20fachen Reagens vermerkt.

Tabelle I.

№	Name.	Flüssigkeit.	Schaum.	Niederschlag.
1	Berndt	bernsteinfarbig	weiss	gelb mit rötl. Rand
	„	orange	merschaumfarbig	dunkelgelb
2	Bree	hellbernsteinfarbig	weiss	gelb
	„	orange	gelb	dunkelgelb
3	Hohensee	bräunlich	weiss	gelb
	„	orange	gelblich	dunkelgelb
4	Gabriel	bräunlich	weiss	gelblich
	„	orange	gelb	gelb
5	Schworra	bräunlich	weissgelblich	meerschaumfarbig
	„	rothorange	int. gelb	braungelb
6	Jeske	bernsteinfarbig	weiss	weisslich
	„	orange	int. gelb	weissgelb
7	Borowski	bernsteinfarbig	weiss	gelblichweiss
	„	orangeroth	int. gelb	gelb
8	Zier	gelb	weiss	gelblich
	„	orange	kanarienvogelgelb	gelb
9	Wiedemann	bräunlich	weiss	schmutzig gelb
	„	orangeroth	gelb	dunkelgelb
10	Kleczinski	hellbernsteinfarbig	weiss	o
	„	dunkelbernsteinfarbig	gelb	o
11	Jirrgahn	orange	gelb	gelb
	„	rothorange	int. gelb	dunkelgelb
12	Wiesenhütter	hellorange	weiss	hellgrau
	„	etwas dunkler	gelb	schmutzig gelb
13	Krobok	orange	gelblich	meerschaumfarbig
	„	orangeroth	orange	braun
14	Kretschmar	dunkelbernsteinfarbig	weiss	gelb mit blassrosa Rand
	„	orangeroth	meerschaumfarbig	dunkelgelb
15	Jonas	gelb	weiss	weisslich gelb
	„	orange	gelb	schmutzig gelb
16	Dambold	gelb	weiss	weiss
	„	orange	gelblich	schmuztig gelb
17	Grützmacher	schwachorange	weiss	hellgelb
	„	dunkelorange	gelb	dunkelgelb
18	Borowicki	gelb	weiss	weisslich
	„	orange	kanarienvogelgelb	gelb
19	Leupold	dunkelbernsteinfarbig	gelb	gelb
	„	rothorange	int. gelb	braun
20	Timm	gelb	weiss	schmutzig gelb
	„	hellorange	gelb	schmutzig braun
21	Greiser	bräunlich	gelblich	graugelb
	„	orange	stark gelb	geringe gelbe Flecken
22	Thiel	bräunlich	gelblich	schmutzig gelb mit hellem Rand
	„	rothbraun	gelb	dunkelgelb mit hellem Rand
23	Gramer	gelb	weiss	weissgelb
	„	bräunlich	gelb	gelb
24	Zubeil	hellorange	gelb	schmutzig gelb
	„	orangeroth	meerschaumfarbig	dunkelgelb
25	Häseler	bernsteinfarbig	weiss	schm. gelb, heller
	„	dunkelorange	gelb	hellbraun, Saum

№	Name.	Flüssigkeit.	Schaum.	Niederschlag.
26	Liedloff	bernsteinfarbig	weiss	schmutzig gelb
	„	orange.	gelb	dunkelgelb
27	Leskau	gelb	gelblich	weissgelb
	„	orange	citrongelb	dunkelgelb
28	Klein	orange	gelblich	gelb mit rötl. Saum
	„	rothorange	orange	dunkelgelb
29	Lang	bernsteinfarbig	weiss	weissgrau
	„	bräunlich	gelb	dunkelgelb
30	Lemme	bräunlich	Stich ins gelbe	schmutziggelb
	„	orange	int. gelb	orange
31	Leue	gelb	gelb	hellcitronengelb
	„	rothorange	int. gelb	orange
32	Franja	hellgelb	weiss	weisslich gelb
	„	orange	kanarienvogelgelb	dunkelgelb
33	Kurzmann	weingelb	weiss	gelblich
	„	rothorange	dunkelgelb	orange
34	Buch	hellgelb	weiss	hellgelb
	„	orange	kanarienvogelgelb	bräunlich
35	Zoecke	hellgelb	weiss	o
	„	hellorange	gelb	o
36	Faust	gelb	weiss	weisslich gelb
	„	roth	gelbbraun	orange
37	Wolff	gelb	weiss	gelblich
	„	rothorange	int. gelb	dunkelgelb
38	Wels	hellbernsteinfarbig	weiss	weissgrau
	„	orange	gelb	dunkelgelb
39	Schobliek	hellorange	weiss	gelb mit braunröthl Rand
	„	orange	meerschaumfarbig	gelb
40	Leichert	hellorange	gelblich	röthl. weiss mit rosa I and
	„	roth	chamois	meerschaumfarbig
41	Becker	schmutzigbraun	gelb	schmutzig gelb
	„	schwarzbraun	braun	braun
42	Ulbrich	bernsteinfarbig	weiss	weiss
	„	rothorange	citrongelb	gelb
43	Krämer	lehmig trübe	weiss	hellgelb
	„	etwas dunkler	hellgelb	gelb
44	Gohde	gelb	weiss	graugelb
	„	orange	hellgelb	braungelb
45	Schröder	gelb	weiss	weissgrau
	„	orange	gelb	dunkelgelb
46	Bischof	hellorange	gelblich	graugelb
	„	etwas dunkler	gelb	gelb
47	Lehmann I	trübgelb	weiss	meerschaumfarbig mit röthl. Rand
	„	trüborange	gelb	meerschaumfarbig
48	Block	gelb	weiss	gelb mit röthl. Rand
	„	orange	gelb	gelb
49	Münchhofe	gelb	weiss	weisslich gelb
	„	gelborange	gelb	gelb
50	Seegebrecht	gelb	weiss	weisslich
	„	orange	gelb	gelb
51	Dreier	dunkelgelb	weiss	grau
	„	rothorange	gelborange	orange

№	Name.	Flüssigkeit	Schaum.	Niederschlag.
52	Jamm	bernsteinfarbig	weiss	grau
	„	orange	gelb	gelb
53	Lehmann II.	gelb (flockig)	weiss	röthlich
	„	roth	gelb	braun
54	Irrgang	dunkelgelb	weiss	gelb mit röthl Rand
	„	dunkelroth	int. gelb	rothgelb
55	Hoffmann	hellbernsteinfarbig	weiss	gelbl. mit röthl. Rand
	„	dunkelroth	hellbraun	braun
56	Mandel	gelb	gelblich	schmutzig gelb
	„	rothorange	gelb	braun
57	Kossfeld	bräunlich	weiss	gelb
	„	dunkelrothbraun	dunkelgelb	braun
58	Scholz	gelb	weiss	gelb
	„	orange	gelb	bräunlich
59	Franke	gelborange	weiss	schmutzig gelb
	„	rothorange	meerschaumfarbig	dunkelgelb
60	Wilke	hellbernsteinfarbig	weiss	gelblich
	„	orange	gelb	gelb
61	Stolpe	geb	weiss	gelblich
	„	orange	gelb	schmutzig gelb
62	Rudolph	gelb	weiss	gelblich
	„	rothorange	int. gelb	braun
63	Grieben	gelb	weiss	gelb
	„	orange	gelblich	dunkler gelb
64	Schindler	gelb	weiss	gelb
	„	orange	kanarienvogelgelb	braun
65	Appel	gelb	weiss	gelb
	„	roth	int. gelb	bräunlich
66	Schubert	gelb	gelb	gelb
	„	rothorange	int. gelb	braun
67	Törper	bernsteinfarbig	weiss	graugelb
	„	dunkelbernsteinfarbig	gelblich weiss	schmutzig graugelb

In der gleichen Weise wurden folgende 18 Fälle untersucht:

Tabelle II.

№	Name.	Krankheit.	Flüssigkeit.	Schaum.	R	Niederschlag.
1	Krage	Phthisis	roth	rosa	≡	schmutzig gelb mit schwarz violettem Rand
	„		vollroth	rosa mit gelb. Beimischung		schmutzig gelb mit geringem dunklen Rand
2	Böhler	Pneumonie	hellweinroth	rosa	≡	grüngrau mit breit dunkl. Rand
	„		etwas dunkler	chamois		dunkelgelb mit dunkelgrünem schmalen Rand
3	Mundt	Erysipelas	roth	rosa	≡	starker dunkelgrüner Rand auf weissl. geringen Satz
	„		dunkelroth	gelbroth		dunkelgrüner Saum auf hellbr. Satze

№	Name.	Krankheit.	Flüssigkeit.	Schaum.	R	Niederschlag.
4	Dolg	Erysipelas	orange	schwachrosa	⊣	grau mit violettem Rand
	„		rothorange	blassrosa mit gelbl. Schimmer		schmutzig gelb mit schwachem dunkl. Rand
5	Bärwolff	Scarlatina u Diphtheritis	orangeroth	schwachrosa	⊣	grau mit dunkelgrünem Rand
	„		rothorange	braun mit rosa Schimmer		gelbl; Rand nicht so deutlich grün
6	Wende	Typhus abd.	hellorange	rosa Schimmer	⊣$_u$	schmutzig mit schmalem schwärzlichen Rand
	„		rothorange	meerschaumfarbig		schmutzig dunkelgelb mit schwärzl. Rand
7	Diehr	Typhus abd.	orange	rosa Schimmer	⊣	apfelgrün mit dunkelgrünem Rand
	„		rothorange	meerschaumfarbig		schmutzig gelb mit schmalem dunklen Rand
8	Faber	Erysipelas u Phthisis	rothorange	rosa	⊣⊣	hellgrün mit dunkelgrünem Rand
	„		roth	chamois		dunkelgelb mit dunkelgrünem Rändchen
9	Buchholz	Phthisis	rothorange	rosa	⊣⊣	schmutzig grün mit zwei schwarzen Rändern
	„		roth	chamois		braun
10	Loewe	Phthisis	roth	rosa	⊣⊣!	grün
	„		roth	meerschaumfarbig		braun
11	Radebold	Typhus abd.	orange	rosa	⊣	dunkelgrüner Rand
	„		rothorange	gelb		schmutzig gelb
12	Hegener	Typhus abd.	roth	rosa	⊣⊣!	grün mit dunkl. Rand
	„		dunkelroth	scharlach		schmutzig braun mit schmalem dunkl. Rand
13	Beer	Scarlatina	orange	rosa	⊣⊣	grau mit dunkelgrünem Rand
	„		roth	chamois		braun mit unvollkommnem schwärzl. Rand
14	Müller	Typhus abd.	rothorange	rosa	⊣⊣	grau mit breitem dunkelgrünen Rand
	„		roth	meerschaumfarbig		braun mit schmalem dunklen Saum

№	Name.	Krankheit	Flüssigkeit	Schaum.	R	Niederschlag
15	Krobok	Phthisis	rothorange	rosa Schimmer	−+″	graugrün mit dunkelgrünem Rand
	„		roth	meerschaumfarbig		dunkelbraun
16	Timm	Phthisis	roth	rosa	≡	grünschwarzer Rand auf gelbem Niederschlag
	„		roth	chamois		dunkelgelb
17	Greiser	Enteritis tuberculosa	rothorange	rosa	=|=	durchweg dunkelgrün
	„		rothorange	gelb mit gering roth Schimmer		schmutzig gelb
18	Liedloff	Meningitis	bräunlich	gelblich mit min. rothen Schimmer	−+?	gelb mit schwachem viol. Rand
	„		roth	gelb		dunkelgelb

Tabelle I. umfasst 67 Fälle, in denen mit dem normalen Reagens keine Reaction noch auch grüner Niederschlag vorhanden war. Auch mit stärkerem Reagens blieb Reaction vollkommen aus, gleichgültig, ob man mit 5fachem, 10- oder 20fachem Reagens arbeitete. In der Tabelle sind, wie erwähnt, nur die mit dem 20fachen Reagens erhaltenen Resultate angeführt. Man überzeugt sich leicht, dass hier häufig für die Durchsicht die Flüssigkeit als roth angeführt ist. Jedoch handelt es sich hier nicht um wahre Reaction, sondern um eine Pseudoreaction, die von der ersteren mit Leichtigkeit dadurch unterschieden werden kann, dass 1. der Schaum keinerlei Nuancierung ins Roth erkennen lässt und dass 2. der grüne Niederschlag nie auftritt.

Diese Pseudoreaction tritt dann auf, wenn concentrierte Diazolösungen mit irgendwelchem Urin zusammentreffen. Sie fängt schon bei 3fachem Reagens an aufzutreten und verstärkt sich mit steigender Concentration immer mehr und mehr. Sie kann daher irgend einen diagnostischen Wert nicht beanspruchen und hat für uns nur insoweit Interesse, als ihre Kenntniss uns vor Anwendung stärkerer Diazolösungen, resp. vor einer Verwechselung von Pseudoreaction und Reaction, wie sie von Penzoldt und Petri begangen, schützt.

Tabelle II. betrifft Urine, welche deutliche je nach der Art des Falles wechselnde Reaction aufweisen. Es zeigt sich zu-

nächst, dass im Allgemeinen starke Concentrationen der Diazolösungen den die Reaction bedingenden Farbkörper nicht zerstören, indem auch mit dem sehr starken 20fachen Reagens noch vielfach Rothfärbung des Schaums, sowie grüner Niederschlag auftrat. Ein Blick auf die Tabelle zeigt jedoch, dass dies nur bei einem Theil der Fälle statthatte, bei einem Theil war dagegen die Rothfärbung des Schaumes undeutlich geworden. Es kann dies nicht Wunder nehmen; bei Anwendung der starken Reagentien bildet sich stets neben der wahren R die Pseudoreaction. Dieselbe zwingt uns zunächst, von der Durchsichtsbeurtheilung des Urins völlig Abstand zu nehmen. Auch die Beurtheilung des Schaumes wird sehr erschwert und in vielen Fällen unmöglich gemacht. Es ertheilt die Pseudoreaction dem Schaume eine starke gelbe bis orange Eigenfarbe, die geringere Beimengungen von Roth, die auf weissem Untergrunde ganz deutlich, vollkommen der Erkenntniss entzieht.

Was dann den grünen Niederschlag betrifft, so sehen wir denselben mit dem normalen Reagens in allen 18 Fällen, d. h. bei 100 pCt. auftreten. Bei dem 20fachen Reagens war im Allgemeinen der grüne Niederschlag weniger deutlich ausgebildet, ja er fehlte sogar im Fall 9, 10, 11, 15, 16, 17 und 18 vollständig, indem sich keine gefärbte obere Randschicht gebildet, sondern der ganze Niederschlag eine braune, gelbe und schmutziggelbe Farbe angenommen hatte, die sich auf ihre färberischen Ansprüche nicht sicher mehr ausfragen liess.

Als Resume diesses Abschnittes können wir daher aufstellen:

1. Urine, die dem normalen Reagens gegenüber sich indifferent verhalten, ergeben mit stärkeren Mischungen nur Pseudoreaction, nicht aber die wahre durch Schaumfarbe und grünen Niederschlag characterisierte Reaction.
2. Rothe Reaction lässt constant grünen Niederschlag fallen.
3. Anwendung stärker concentrierter Diazolösungen ist zu vermeiden, weil sie einmal die Beurtheilung, ob R vorhanden, erschwert oder vereitelt und auch gelegentlich die Bildung des grünen Niederschlages stört.

III.

Aethyldiacetat und Sulfodiazobenzol.

Als ich gelegentlich meiner Untersuchungen diabetischen, Eisenchloridreaction gebenden Urin mit stärkeren Diazolösungen und Ammoniak behandelte, beobachtete ich eine ausgesprochene rothe Färbung, die sich leicht von der eigentlichen Reaction unterscheiden liess. Die rothe Färbung wurde nämlich durch Kalilauge und Ammoniak noch in ihrer Intensität erhöht. Characteristisch war dagegen ihr Verhalten gegen Mineralsäuren. Während nämlich geringe Mengen HCl das Roth in Gelb umwandeln, zogen stärkere Mengen das Gelb in ein schönes Violett. Aus der sauren Lösung nahm Amylalcohol, nicht aber Chloroform, Aether &c., den Farbstoff auf, um ihn an alkalische Lösungen wieder abzugeben — zum Beweise dafür, dass in diesem Farbstoff eine chromogene Gruppe enthalten sei. Wasserstoffsuperoxyd vernichtete die Farbe in alkalischer und saurer Lösung, dasselbe bewirkten reducierende Mittel, z. B. Zinkchlorür in saurer Lösung.

Da nach den vorliegenden Erfahrungen Traubenzucker die Färbung nicht veranlassen konnte — es war zum Alcalisieren NH_3 angewandt —, lag es nahe, diese Färbung mit dem die Eisenchloridreaction bedingenden Körper, der Acetessigsäure und deren Aether in Verbindung zu bringen.

Wir haben uns von der Richtigkeit dieser Vermuthung überzeugt und gefunden, dass in der That sowohl die Aethyldiacetsäure (Aethyläther der Acetessigsäure) als auch die freie Acetessigsäure die geschilderte Reaction vermitteln.

Dass Acetessigäther sich mit Diazokörpern zu Farbstoffen, sogenannten gemischten Azoverbindungen paart, ist schon lange durch Victor Meyer festgestellt, der die hierbei entstehenden Verbindungen geprüft hatte.

Aus vielen Gründen lag mir nahe, die quantitativen Verhältnisse, unter denen der betreffende Farbstoff sich bildet, etwas näher zu erforschen, und bin ich hierbei in der Weise verfahren, dass ich eine Lösung Aethyldiacetsäure, die durch Lösen von einem Cubikcentimeter in 1 Ltr. H_2O hergestellt wurde, mit den gleichen Mengen saurer Sulfodiazobenzollösung von wechselndem Gehalt mischte. Es wurden stets 5 ccm

Aethyldiacetsäurelösung mit 15 ccm Säuregemisch versetzt. Die gemischten Flüssigkeiten wurden dann mit 5 ccm Salmiakgeist alcalisiert und zur weiteren Controlle und behufs Hervorrufung der violetten Färbung je 5 ccm der so erhaltenen Flüssigkeit mit 15 ccm Salzsäure versetzt. Die folgende Tabelle gibt die Uebersicht; es fallen dabei auf 0,005 Aethyldiacetat von 0,0005 : 0,001 : 0,0015 : 0,002 u. s. f. steigende Mengen Natriumnitrit.

Tabelle III.

№	Nach Zusatz von 5 ccm Ammoniak	Nach Zusatz von 5 ccm HCl zu 5 ccm voriger Flüssigkeit.	Nach Zusatz von weiteren 10 ccm HCl.
1	*hellgelb*	*ganz leichter röthlicher Ton*	*violetter von Nr. zu Nr. stärker werdender violetter Schein*
2	*gelb*		
3			
4	*gelborange*		
	×××××		××××
5	*rothorange*	*rothbraun*	*intensiv violett*
6	*von Nr. zu Nr.*		
7	*dunkler*		*dasselbe ansteigend*
8	*werdend*		
9	*gleichbleibendes intensives dunkelrothorange*	*dunkelroth*	*tief violett*
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
18			
20			
22	*etwas heller*	*rothbraun*	*wieder heller, wie zwischen 2 und 3*
	oooooooo		
24	*orange*		*noch heller mit rothem Ton*
26	*gelb*	*hellgelb*	*keine Spur von violett*
30			
32			
36	*hellgelb (während des Zufügens des NH_3 ist die Farbe schön roth, verschwindet aber sofort)*		
1			
60			

Aus dieser Tabelle wird man ersehen, dass die Bildung des Farbstoffs von bestimmten quantitativen Verhältnissen abhängig ist. War zu wenig Sulfodiazobenzol, wie in Nr. 1—4 vorhanden, so wurden höchstens Spuren von Farbstoff gebil-

det. Die Farbstoffbildung setzt bei Nr. 5 plötzlich ein, steigt schnell an, erreicht schon bei Nr. 8 ein Maximum, auf dem sie sich bis 20 hält, fällt dann bis 23 ab derart, dass von 24 ab keine Spur von Farbstoff mehr gebildet wird. Man überzeugt sich leicht, dass von 24 ab beim Zusatz von Ammoniak zwar momentan eine Rothfärbung auftritt, die aber sofort in gelb umschlägt, zum Beweise, dass sich der Farbstoff zwar bildet, aber durch das Sulfodiazobenzol zerstört wird.

Die ausserordentlich scharfe Begränzung der Farbstoffbildung forderte dazu auf, zu untersuchen, in welcher Weise diese Curve durch gewisse Einflüsse

geändert wurde.

Es sind hier zunächst mehrere Fälle zu unterscheiden.

1. Sind Substanzen vorhanden, die das Sulfodiazobenzol vorweg in Beschlag nehmen, sei es, dass sie dasselbe zerstören, sei es, dass sie sich mit ihnen ausserordentlich leicht verbinden. Eine solche Substanz ist das Phenylhydrazin. Bei einem Versuche, der mit einer wässerigen 1 pro Mille Aethyldiacetsäure- und Phenylhydrazin-Lösung angestellt wurde, zeigte sich, dass die Farbstoffbildung weit später (bei 16—18) auftrat und lange andauerte, so dass es schien, als ob die Normalcurve einfach nach hinten verschoben sei.

2. Es sind Substanzen vorhanden, welche Sulfodiazobenzol binden aber schwächer als Aethyldiacetat; in diesem Falle (und zwar bei Carbolsäure trifft dies zu) wird der Anfangstheil der Curve wenig geändert, dieselbe aber nach hinten entsprechend der Menge der betreffenden Substanz verlängert.

3. Substanzen, die sich ebenfalls mit Sulfodiazobenzol verbinden und deren Verbindungsbestreben ungefähr gleich

dem der Aethyldiacetsäure ist (z. B. Naphthol). Bei solchen Substanzen wird zunächst a. der Anstieg verflacht, b. der Endtheil hinausgeschoben und c. wie beim Naphthol der Anfangstheil der Curve etwas nach hinten geschoben.

Nachdem auf diese Weise die Art, in welcher störende Einflüsse die typische Curve ändern, festgestellt war, wurden nun Proben mit verschiedenartigen Urinen, denen pro Ltr. 1 ccm Aethyldiacetsäure zugesetzt war, angestellt und hierbei constatiert, dass

1. der Curvenanfang gar nicht oder nur sehr wenig nach hinten verschoben,

2. der Curvenanstieg verflacht,

3. der Curvenabfall mehr oder weniger weit nach hinten verschoben war.

Diese Störung, die in jedem Urine nachzuweisen ist, beweist, dass in der That im Urin stets Substanzen normal vorhanden sind, die an und für sich eine grosse Menge Sulfodiazobenzol in Beschlag nehmen.

Weiterhin zeigt auch diese Betrachtung, in welcher Weise man verfahren muss, um mit Hülfe von Sulfodiazobenzol Aethyldiacetat im Urine nachzuweisen. Man muss hier stärkere Lösungen von Sulfodiazobenzol, die pro Ltr. Sulfanil 0,5 bis 1,0 Natriumnitrit enthalten, anwenden. Gleiche Mengen Urin und starkes Reagens werden vermischt und mit Ammoniak, nicht aber Kali, gesättigt. Tritt Rothfärbung ein, so wird eine kleine Menge mit viel Salzsäure versetzt und auf Violettfärbung geprüft; der Rest wird mit grossen Mengen von Ammoniak oder Kali versetzt und muss, falls Aethyldiacetsäure vorhanden, eine schöne selbst bei grossen Verdünnungen deutliche Rothfärbung zeigen.

IV.

Beobachtungen an 19 Typhen.

Um meine Arbeit nicht zu schliessen, ohne einige Beiträge für den diagnostischen und prognostischen Werth der von mir behandelten Diazoreaktion zu bieten, lasse ich in der Tabelle IV. sorgfältige von dem Unterarzt in der Königlichen Charite, Herrn Dr. Zelle notierte Beobachtungen folgen. Es handelt sich um 17 Fälle von Typhus abdominalis und 2 Fälle von Typhus exanthematicus, welche in der Zeit vom 1. August bis 1. November 1883 auf dem Männerwachsaal der von Frerich'schen Klinik zur Beobachtung kamen. Zur Bequemlichkeit des Setzers sind statt der übersichtlicheren Ehrlichschen Zeichen zur Bezeichnung der Stärke der Reaction Zahlen genommen. Diejenigen Krankheitstage, welche eine Abendtemperatur von über 39° zeigten, sind unterstrichen.

Tabelle IV.

Typhus abdominalis:

Krankheitstag	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
1 Skiba				1	1	1	1	1	½	0?	0?	0?	0	0	0	0	0																
2 Hank						½	1	1	1	2	1	0?	0	0	0	0	0																
3 Klapper										2	2	2½	2½	3	3	3	Exit leth.																
4 Kolleng															½	0?	0?	0	0	0	0	0	0?	0	0	0	0?	0?	0?	0	0		
5 Zier									3	3	3	3	2½	2½	2½	2	2	1½	½	0?	½	0?	0	0	0	0							
6 Aust										2	2	2	2	1	2	0?	0	0	0	0	0	0	0	0									
7 Hoyer															3	2	2	2	1½	2	2	2	1½	1½	½	½	½	0	0	0			
8 Gerlach									½	½	½	½	0	0	0	0	0	0	0	0													
9 Falkenberg							2½	2½	2	2	2	2	2	1½	1½	1½	1½	1	1½	1½	1	1½	2	2	3	2½	2½	2½	2½	2	1½	½	0
10 Buch	0?	2	3	3	3	3	3	Exit leth																									
11 Drömmel														3	3	2½	2½	2½	2½	2	½	0	0	0	0							
12 Bartelt						2½	3	3	2½	2	2½	2	1	1	1	1	0?	½	0?	½	0?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Exit. leth.		
13 Werth																2	3	2½	2	2	2	2	0?	0	0	0	0	0					
14 Schmalle											1½	2	2	2	2	1	0?	0	0	0	0												
15 Haffe														1½	2	1½	2	1½	1	1	0?	0?	½	0	0	0							
16 Kolletschke										2	1½	1½	1	1	0?	0?	0	0	0	0?	1	0?	0?	0?	0	0	0	0					
17 Seeland									1	1	0?	0	0	0?	0	0																

Typhus exanthematicus.

Krankheitstag	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
1 Kaproviak														2	1½	½	½	0?	0?	0	0	0	0	0									
2 Mittelstädt												1	1½	2	2	2	2	2	2	0?	0	0	0	0									

In demselben Zeitraum, in welchem die 19 Fälle der Tabelle IV beobachtet wurden, erleichterte bei 2 Fällen, die ohne Anamnese zur Anstalt kamen und unter dem Bilde schwerer Typhen verliefen, das Fehlen der Reaction die Differentialdiagnose bedeutend. Es war dies ein Fall von Septhaemie und ein Fall von Meningitis. Erst die Obductionen bestätigten die Diagnosen. Den Werth der Reaction beweist weiterhin der Umstand, dass sie uns befähigt, die Krankheit vom ersten Beginne an zu erkennen, wie es besonders der Fall 10 kundthut. Hermann Buch, ein 48jähriger Cigarrenarbeiter, kam am 16. October zur Anstalt mit den Erscheinungen einer mässigen fieberlosen Gastritis. Der Urin zeigte eine schwache aber doch merkliche, mit 0? zu bezeichnende Reaction. Am Morgen des 21. hatte der Urin plötzlich starke Reaction. Die Temperatur war noch 37,5°, stieg aber gegen Abend bereits auf 39,2°. Schon am andern Morgen hatte Pat. ein durchaus typhöses Aussehen. Der Fall endete am 7. Tage tötlich. Die Obduction constatierte einen Ileotyphus am Ende der ersten Woche.

Sämmtliche übrigen schweren Fälle von Typhus abdom. (3, 5, 7, 9, 11 und 12) zeigten gleich von Anfang an starke R, so dass auch die prognostische Bedeutung der Ehrlich'schen Diazoreaction ganz augenfällig ist.

Vita.

Natus sum Henricus Fridericus Leo Matthias Spiethoff die XXI mensis Februarii anni huius seculi LIV in Guestfalorum oppido, cui nomen est Arnsberg, patre Casparo, matre Elisabeth e gente Klein. Fidei addictus sum catholicae.

Gymnasium adii primum patrium, deinde Dusseldorpiense, unde testimonium maturitatis adeptus a. h. s. LXXIV civibus academicis Almae Juliae legitime adscriptus et in medicorum ordinem sum receptus. Sed postquam tria semestria Wirciburgii, tria Gryphiswaldiae, tria Berolini medicinae studio incubui, res adversae inciderunt, quibus a studiis institutis nec iam ad finem perductis avocatus vitaeque civilis negotia subire coactus sum. Eodem tempore munere militari functus sum parti illi exercitus nostri attributus, quae vocatur „Niederrheinisches Füsilier-Regiment Nr. 39“. Tandem quinque fere annorum spatio interposito contigit mihi, ut ad academiam reverti studiaque diu intermissa neque vero unquam prorsus neglecta persequi possem. Aestate igitur superioris anni ineunte rursus Berolinum me contuli ibique die IV mensis Augusti eiusdem anni tentamen physicum, d. XXVI mensis Februarii huius anni tentamen medicum, d. IV mensis martii examen rigorosum sustinui.

Docuerunt me viri ill. Fick, Flesch, Gierke, Kölliker, Quincke, Sachs, Wislicenus Wirciburgenses; Budge, Eulenburg, Hüter, Landois, Mosler Gryphiswaldenses; Bardeleben, Dubois-Reymond, Ehrlich, Fräntzel, Frerichs, Gusserow, Lewin, Leyden, Liman, Reichert, Schweigger, Virchow Berolinenses. Omnibus his viris optime de me meritis, quorum duos iam vita defunctos lugeo gratiam refero debitam meritamque, imprimis vv. ill. de Frerichs et Ehrlich, quorum alter summa mihi benevolentia permisit, ut ad ea perquirenda atque observanda, quae hac dissertatione exposui, in clinici regii parte cui praeest, cotidie versarer, alter in experimentis, quibus opus erat, instituendis gravissimo me consilio auxilioque saepius adiuvit.

Thesen.

1. Gegen Alcoholmissbrauch ist die Herstellung eines wohlfeilen und gehaltvollen Bieres empfehlenswerth.
2. Bei totalem einseitigen Staphylom ist die Operation auf Enucleation auszudehnen.
3. Secale cornutum ist zur Hervorrufung regelmässiger Wehen ungeeignet.